

氏 名	木 村 健二郎
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 4934 号
学位授与年月日	平成 18 年 3 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項
学 位 論 文 名	Antitumor Effect of Trastuzumab for Pancreatic Cancer with High HER-2 Expression and Enhancement of Effect by Combined Therapy with Gemcitabine (HER-2高発現膵癌に対するTrastuzumabの抗腫瘍効果および Gemcitabineとの併用による効果の増強)
論文審査委員	主 査 教 授 平 川 弘 聖 副 査 教 授 鰐 淵 英 機 副 査 教 授 石 河 修

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】HER2高発現の膵癌に対するTrastuzumab単独およびGemcitabineとの併用療法の可能性を検討した。

【方法】膵癌細胞に対するTrastuzumab単独およびTrastuzumabとGemcitabineの併用による効果をin vitroで検討した。HER2高発現細胞株の皮下腫瘍モデルおよび同所移植モデルでのTrastuzumab単独、およびTrastuzumabとGemcitabineの併用による抗腫瘍効果を検討した。

【結果】各膵癌細胞株でのTrastuzumab単独による直接的細胞増殖抑制効果は認めなかったのに対し、免疫細胞を添加した抗体依存性細胞障害活性ではHER2の発現強度に依存した細胞傷害活性を認めた。皮下腫瘍モデルおよび同所移植モデルにおいて、Trastuzumabは有意な腫瘍増殖抑制効果を認め、また、Gemcitabineを併用することで相加的な抗腫瘍効果を認めた。

【結語】HER2高発現膵癌に対してTrastuzumabはADCCを作用機序とした抗腫瘍効果を示し、またGemcitabineとの併用療法により、効果の増強を認めた。以上より、TrastuzumabとGemcitabineの併用療法は、膵癌に対する新しい治療法としての可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

HER2をターゲットとした抗体Trastuzumabは、乳癌などで臨床応用され、新しい分子標的治療薬として注目されている。一方、膵癌に対するGemcitabine化学療法もその有効性が報告されつつある。本研究は、HER2高発現の膵癌細胞株に対するTrastuzumab単独およびGemcitabineとの併用による抗腫瘍効果の基礎的検討を行い、膵癌治療におけるTrastuzumabとGemcitabineの併用療法の可能性を検討したものである。

16種類の膵癌細胞株におけるHER2発現をフローサイトメトリーと免疫組織染色で確認した。各細胞でのTrastuzumab単独およびGemcitabineの併用による直接的細胞増殖抑制効果をMTT assayで検討し、またTrastuzumabに末梢血単核球を添加した際の抗体依存性細胞障害 (ADCC) 活性をCr release assayで検討した。さらにHER2高発現細胞株CAPAN-1のヌードマウス皮下移植および膵同所移植モデルを用い、in vivoにおけるTrastuzumab単独およびGemcitabine併用による抗腫瘍効果、生存期間の比較検討を行った。

その結果、16種類の膵癌細胞株のうち10株にHER2の過剰発現を認めた (2+: 8株、3+: 2株)。各膵癌細胞株でのTrastuzumab単独によるin vitroでの直接的増殖抑制効果は認めなかったのに対し、HER2の発現強度に依存したTrastuzumabによるADCC活性を認めた。CAPAN-1 (HER2発現: 3+) の皮下移植モデルにおいて、コントロール群と比較してTrastuzumab単独で有意な腫瘍増殖抑制効果がみられ、またGemcitabine併用にて相加的な抗腫瘍

効果の増強を認めた。さらにCAPAN-1膵同所移植モデルにおいても、Trastuzumab単独でコントロール群に比べて有意な生存期間の延長を認め、Gemcitabine併用群ではTrastuzumab単独あるいはGemcitabine単独群に比べて有意な生存期間の延長が認められた。

以上の結果より、HER2高発現膵癌に対してTrastuzumabは、ADCCを作用機序とした抗腫瘍効果を示し、またGemcitabineとの併用によりその効果増強が認められ、これらの併用療法が、膵癌に対する新しい治療法の一つとして臨床応用できる可能性が示唆された。

本論文は、膵癌治療におけるTrastuzumabの効果をin vitroおよびin vivoで評価し、臨床において膵癌の標準的な抗癌剤であるGemcitabineとの併用により新たな膵癌の治療法開発に寄与するものと考えられる。

従って本研究は博士（医学）の学位を授与されるに値するものと判定された。